

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES

Erythèmes arsenicaux
du neuvième jour

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
Le 5 décembre à 17 heures

PAR

DAO TUAN KIET

DIPLOMÉ D'ETUDES MEDICALES D'EDUCATION PHYSIQUE
ET DE MEDECINE SCOLAIRE

Né le 21 février à Long-Xuyên (Cochinchine)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la thèse		MM. J. MARGAROT, professeur, <i>président</i> .		Assesseurs
		PUECH, professeur.		
		PAGES, agrégé.		
		JANBON, agrégé.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
RUE JARDIN-MARTEL

1935

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ERYTHEMES ARSENICAUX
DU 9^e JOUR

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES

Erythèmes arsenicaux
du neuvième jour

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 5 décembre à 17 heures

PAR

DAO TUAN KIET

DIPLOMÉ D'ETUDES MEDICALES D'EDUCATION PHYSIQUE

ET DE MEDECINE SCOLAIRE

Né le 21 février à Long-Xuyên (Cochinchine)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la thèse

MM. J. MARGAROT, professeur, *président*.
PUECH, professeur.
PAGES, agrégé.
JANBON, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA PRESSE

RUE JARDIN-MARTEL

1935

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

MM.

Anatomie	J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELT
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD
Clinique médicale	VIRES, <i>assesseur.</i>
	RIMBAUD
Clinique chirurgicale	MASSABUAU
	RICHE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, <i>doyen</i>
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge	LEENHARDT
Clinique de dermatosyphiligraphie	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	TERRACOL
Matière médicale (Ch. de c.)	CABANNES
Radiologie (Ch. de c.)	LAMARQUE
Anatomie (Ch. de c.)	LAUX
Histologie (Ch. de c.)	GRANEL

Honorariat

Doyen honoraire: M. MAIRET

Professeurs honoraires

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, VALLOIS

FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS et GALAVIELLE

Chargés de cours complémentaires

	MM.
Pathologie expérimentale	PAGES
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN <i>ag. libre</i>
Accouchements	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, <i>prof.</i>
Clinique propédeutique médicale	BOULET
Clinique des maladies contagieuses	JANBON
Stomatologie	D ^r WATON

Agrégés en exercice

	MM.		MM.
	BOULET	Chirurgie...	AIMES
	PAGES		MOURGUE-MOLINES.
Médecine	JANBON		GUIBAL
	BAUMEL	Obstétrique..	ROUX
	VIDAL	Bactériologie.	COLL DE CARRERA
			CARRERE

Examineurs de la thèse

MM. MARGAROT, *prof., prés.*

MM. PAGES, *agré.*

PUECH, *professeur.*

JANBON, *agré.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Tendresse filiale.

A MON PERE ET A MES BEAUX-PARENTS

A MON ONCLE, M. HUYNH - NGOC - BINH

Officier de l'Académie

Conseiller à la Chambre d'Agriculture de la Cochinchine

*Je dédie cette thèse. Je suis heureux de
ui témoigner ici mon inaltérable affection
et ma vive reconnaissance pour tout le dé-
vouement dont il a fait preuve à mon égard,*

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

H.-N.-B.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. MARGAROT
*Professeur à la Clinique de Dermatologie
et de Syphiligraphie de Montpellier
Chevalier de la Légion d'Honneur*

*Qui nous a fait un grand honneur en ac-
ceptant la présidence de notre thèse.
En témoignage de notre admiration et de
notre reconnaissance*

A NOTRE JURY DE THESE

A TOUS NOS MAITRES DANS LA FACULTE
ET DANS LES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A LA MEMOIRE DU DOCTEUR
S. LUCAS CHAMPIONNIERE

*Regretté professeur d'Anatomie
à l'Ecole de Médecine de Hanoï*

H.-N.-B.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ERYTHEMES ARSENICAUX DU 9^e JOUR

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Les éruptions cutanées provoquées par les arsenicaux sont bien connues depuis l'introduction des arsénobenzènes dans le traitement antisyphilitique. Mais on se contentait du terme vague de « dermatite du salvarsan » (auteurs allemands et anglo-saxons) ou « d'érythème arsenical » (auteurs français).

C'est à G. MILLIAN que revient le mérite d'avoir distingué les érythèmes tardifs, graves; et les érythèmes précoces, bénins dont il fit un groupe nosologique nettement délimité auquel il donna pour la première fois, en 1919, le nom « d'Erythèmes arsenicaux du neuvième jour ».

Cette dénomination fixe d'emblée le caractère chronologique essentiel de ces éruptions qui surviennent habituellement vers, ou autour du neuvième jour du début du traitement.

Elles ne sont pas l'apanage d'une voie d'absorption particulière; on les observe aussi bien avec les médicaments pris

par la voie buccale, comme le tréparsol, qu'avec les injections intramusculaires ou intraveineuses de 606 ou de 914.

Dans tous les cas, les éruptions se développent de la même façon et avec la même incubation moyenne de neuf jours; la dose provocatrice est en général faible. Elles doivent être rapportées à la première injection, que celle-ci ait été unique ou qu'elle ait été suivie d'une ou de deux autres dans l'intervalle, ce qui est le cas le plus ordinaire.

Les érythèmes du neuvième jour sont de divers types: il est possible d'observer des éruptions scarlatiniformes, morbilliformes, rubéoliformes, roséoliformes, voire même polymorphes.

Ils sont habituellement précédés durant un à deux jours par des symptômes généraux importants (céphalée, frissons, fièvre, vomissements, diarrhée, courbature, arthralgies....) qui, exceptionnellement d'ailleurs peuvent les suivre.

G. MILIAN les appelle volontiers *Erythèmes infectieux* ou *biotropiques*; comme ces épithètes ont l'inconvénient d'anticiper sur la pathogénie encore très discutée de ces accidents, nous nous contenterons de les appeler simplement du terme générique « d'Erythèmes du neuvième jour ».

Nous devons l'initiative de cette thèse à M. le Professeur J. MARGAROT, qui nous a toujours accueilli avec bienveillance dans son service et qui nous a guidé dans notre modeste travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Les toxidermies provoquées par les composés minéraux de l'arsenic étaient connues des anciens médecins et de nombreux travaux leur ont été consacrés.

En 1909, l'introduction des arsénobenzènes d'EHRlich dans la thérapeutique antisyphilitique a flatté, tout au début, l'espoir des praticiens. Ces composés organiques, en effet, malgré leur forte teneur en arsenic, sont beaucoup moins toxiques que les composés minéraux.

Mais l'enthousiasme s'effaça très vite devant la réalité des choses, et dès 1910, on signalait de tous les côtés les accidents viscéraux et cutanés provoqués par les nouveaux produits. Contrairement à l'arsénicisme chronique qu'on observait avec les composés minéraux, on nota plutôt des accidents aigus provoqués par les injections intramusculaires ou intraveineuses de salvarsan (crises nitritoïdes, érythèmes, œdème...).

Les auteurs étaient forts nombreux : WESSELMANN, KREN, GOLDBACH et JADASSHON en Allemagne; HAVAS en Hongrie; QUEYRAT, LEREDDE, HUDELO et MONTLAUR, JEANSELME, NICOLAS en France.

Cependant, les observations n'apportaient que des faits mal classés; toutes les éruptions, quel qu'en soit le type, furent rapportées à la *toxicité* du 606.

En 1911, à la suite d'importants travaux du Professeur RICHET, RAVAUT et WEISSENBACH (1) montrèrent l'analogie qui existait entre les accidents des arsénobenzènes et le choc anaphylactique. Depuis lors, des faits semblables ont été publiés en Allemagne par HOFFMANN et JAFFE, LEVENS. et attribués également à l'*anaphylaxie*. Cette théorie, soutenue par un certain nombre d'auteurs, a vu son domaine s'élargir avec la colloïdoclasie de WIDAL et ses élèves.

C'est RAVAUT qui avait, le premier, l'idée de séparer les érythèmes précoces des autres éruptions arsenicales. « Nous voudrions surtout mettre en évidence ce type de manifestations cutanées qui, par leur durée, leur apparition du 3^e au 5^e jour après la *seconde* injection, méritent d'être mises à part » avait-il écrit (2).

Une semaine plus tard, G. THIBIERGE publia « deux cas d'accidents graves avec éruptions cutanées, survenus à la suite de la deuxième injection d'une dose de salvarsan ». Le premier cas était une éruption maculo-papuleuse apparaissant au dixième jour; le deuxième une éruption scarlatiniforme, survenue au neuvième jour du traitement.

Peu après en 1912, BRAUER (Allemagne) distinguait dans les érythèmes du 606, des exanthèmes urticariens, scarlatiniformes, rubéoliformes, accompagnés ou non d'angine; et des érythèmes exudatifs multiformes compliqués ou non d'œdème.

(1) *Gazette des Hôpitaux*, 14 février 1911.

(2) Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17. novembre 1911.

LESNÉ et L. DREYFUS, se basant sur des expériences pratiquées sur le lapin, attribuaient ces troubles non à l'anaphylaxie, mais à la grande susceptibilité de certains sujets, à l'*idiosyncrasie*.

HUDELO, MONTLAUR et BODINEAU (1) ont observé des éruptions 6 fois sur un total de 21 malades traités à deux jours d'intervalle (doses 30, 45, 60, 70); 3 fois l'érythème présentait le type ortié, une fois le type bulleux, une fois le type scarlatiniforme, une fois le malade présente un zona fessier.

En 1913, BULLIARD (2) publia un cas d'éruption scarlatiniforme dont l'histoire s'identifiait avec celle de l'érythème du neuvième jour. Il en fut de même du cas de SPILLMANN.

NEISSER (1916) signalait les différences dans la date d'apparition des éruptions cutanées et opposait:

a) L'exanthème arsenical qui apparaissait vers la fin d'une série; b) A l'éruption papulo-urticarienne apparaissant au cours d'une série et disparaissant en quelques jours.

GUTTMANN insistait également sur ces divers types d'éruptions.

DANYSZ, dans une communication à l'académie des Sciences (Séance du 4 septembre 1916), fournit la preuve de l'origine anaphylactique de ces accidents par la recherche des précipitines dans le sérum des malades. Il considérait, en effet, « que les arsénobenzènes se comportent dans l'organisme de la même façon que toute protéine ou tout antigène microbien, en provoquant la formation d'anticorps, et que dans une crise anaphylactique active ou passive, *c'est le précipité qui est le principal agent des manifestations pathologiques*. Dans les deux cas, il y a les mêmes symptô-

(1) Bulletin et Mémoires de la Soc. de Derm. et Syph., juin 1912.

(2) Annales de Dermatologie et Syphiligraphie, 1913.

mès, les mêmes causes, (formation des précipités *in vivo* et *in vitro*), les mêmes moyens d'éviter les crises par les anesthésiques ou les vaso-constricteurs (adrénaline) ».

Jusque là, la plupart des observations restaient confuses quant à l'origine des éruptions arsenicales. Les auteurs incriminaient plus ou moins le 606 ou le 914, on accusait la deuxième injection de déchaîner la crise anaphylactique.

Il y avait donc un réel abus qui amena la réaction de G. MILIAN qui trouva que ces accidents ont un polymorphisme clinique tel qu'on ne puisse les expliquer par une pathogénie unique. Il introduisit en 1917 (1), la notion très féconde du *Biotropisme* dans la pathologie humaine. Ce terme signifie « qu'il y a des substances chimiques capables d'exalter la vitalité des germes au lieu de les tuer, autrement dit, à côté d'un tropisme qui tue (nécrotropisme), il y a un tropisme qui exalte la vie (biotropisme) ».

En 1919, il opposa aux érythrodermies vésiculo-œdémateuses d'ordre « toxique », les érythèmes « biotropiques » précoces qu'il baptisa, pour la première fois, « d'Erythèmes du neuvième jour ». En 1920, il en donna en définitive, une description complète et détaillée, et en confirma l'*origine infectieuse*.

Mais cette théorie, si séduisante qu'elle soit, ne rallie pas tous les suffrages, car il y a des points obscurs qu'elle n'arrive pas à expliquer.

Dans la même année, parurent les thèses très bien documentées de BOUTELIER et de DEBON, qui s'élevèrent contre la théorie du biotropisme. DEBON défendit énergiquement la théorie toxique et propose une thérapeutique nouvelle:

(1) Arsénobenzol, érythèmes et rubéoles (*Paris Médical*, juil. 1917).

« l'excision du gros chancre induré pendant la première injection d'arsénobenzol permettra d'obtenir les résultats curatifs cherchés avec une dose moindre de médicament, ce qui tendra évidemment à diminuer encore davantage la fréquence des accidents consécutifs à l'arsénothérapie », le chancre étant considéré par l'auteur comme une source interminable de tréponèmes.

EMERY et MORIN rapportaient un cas d'érythème du neuvième jour, simulant, par des éruptions urticariennes et l'intensité de douleurs articulaires, la maladie du sérum.

TZANCK signalait en 1921 qu'il avait pu transmettre un choc au cobaye avec des injections intracardiaques du sérum d'un malade intolérant au 914.

RAVAUT (1) nota « l'existence d'un grand nombre d'affections très disparates dans leurs manifestations, mais présentant ce trait commun de s'accompagner de troubles humoraux comparables ».

G. MILIAN publie avec LAFOURCADE (1925) deux observations d'érythèmes du neuvième jour provoqués par le tréparsol per os.

En 1926, au III^e Congrès de Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française à Bruxelles, il renouvela ses opinions sur les « éruptions médicamenteuses ». Il inspira la même année la thèse de L. M. MAIGRON et en 1929, celle de GARNIER, qui, contrairement aux auteurs précédents, trouvait une éosinophilie importante (3 % à 19 %) chez tous les malades atteints d'accidents cutanés précoces.

GATE, THIERS et CUIILLERET présentant à la Société de Biologie (avril 1931) douze observations d'éruptions arsenicales, conclurent que l'on a tort d'opposer habituellement les accidents de *sensibilisation* et les accidents d'intoxication, en ce

(1) RAVAUT. — Rapport au II^e Congrès de Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Strasbourg, 1923.

sens que, s'ils sont différents par nature, ils peuvent cependant coexister chez le même malade.

Ils considèrent, en outre, la grippe bismuthique comme une fièvre de « sensibilisation métallique ».

CUILLERET, dans sa thèse intitulée « Allergie et accidents chimiothérapiques » (Lyon 1931), critiquait ardemment la théorie du biotropisme. Il démontra en outre que la plupart des érythrodermies dites « toxiques » étaient des accidents de sensibilisation pouvant guérir par désensibilisations successives et prudentes.

En 1933, à propos des « difficultés d'interprétation de certains accidents de l'arsénothérapie » publiés par MASSOT (Reims), prirent part à la discussion MM. RAVAUT, TZANCK et MILIAN.

Chaque auteur défendait son point de vue et les opinions étaient restées divergentes.

Bien récemment, dans son remarquable rapport au V^e Congrès de Dermatologie à Lyon (juillet 1934), M. le Professeur J. MARGAROT, après une analyse minutieuse des faits, admet qu'il y a une intrication habituelle entre les phénomènes d'hypersensibilité et d'infection de caractère allergique. En effet, les malades qui font un érythème du 9^e jour, sont en même temps des « intolérants et des infectés ».

En somme l'individualisation des « Erythèmes du neuvième jour » est de date récente. Elle a franchi diverses étapes où son existence est noyée dans des publications disparates et des observations plus ou moins confuses. Son explication a suscité des théories divergentes. Toutefois, il est un point très important à retenir que les « Erythèmes du neuvième jour » ne sont pas des éruptions toxiques et qu'il en résulte une conduite thérapeutique à suivre très nette, afin de ne pas priver les malades qui en sont atteints d'un traitement de première nécessité, le traitement antisypilitique.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

I. — SYMPTOMATOLOGIE. — Les « Erythèmes du neuvième jour » répondent à des accidents de morphologie variée, mais habituellement généralisés, évoluant en une semaine environ.

Le tableau clinique débute vers le septième jour du traitement, par une série de phénomènes généraux plus ou moins intenses: frissons, céphalées, fièvre, vomissements, diarrhée, parfois nausées ou simple malaise.

Les éruptions apparaissent dans les 24 ou 48 heures qui suivent, pendant que s'atténuent les signes généraux. Ordinairement, elles pâlisent dès le troisième jour, s'accompagnent ou non d'une desquamation légère et furfuracée.

La symptomatologie est cependant assez variable, et, des cas assez nombreux ont simulé diverses maladies. Ainsi, un cas signalé par THIBIERGE, a pu, au début, faire penser à une fièvre typhoïde par la présence des taches rosées; puis ce même cas, a plus tard simulé un commencement de variole. FRUHWALD rapporte une observation ayant donné l'impression d'un typhus exanthématique.

Le tableau clinique des phénomènes cutanés et les signes

généraux simulent si bien la fièvre éruptive que l'on reste un instant perplexe (CUILLERET).

Les types fondamentaux du syndrome sont représentés par les érythèmes scarlatiniformes, morbilliformes et rubéoliformes; les autres variétés (Erythèmes ortiés, purpuriques, polymorphes .nouveux) sont moins fréquents.

Erythèmes scarlatiniformes. — Le type des érythèmes scarlatiniformes du neuvième jour peut-être établi d'après une observation de MILIAN.

Une malade atteinte de roséole syphilitique, présente après une première injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol une élévation thermique importante (9°5). La deuxième injection faite à la même dose ne provoque aucune réaction, mais 2 jours après celle-ci, soit 7 jours après la première, apparaît une fièvre élevée avec amygdalite légère, céphalée, insomnie, malaise général. Deux ou trois jours après, des vomissements se produisent.

Une éruption scarlatiniforme intense et généralisée avec maximum à la face se manifeste. Elle s'éteint lentement en trois jours, en même temps que la fièvre disparaît.

Cette observation constitue un véritable schéma que l'on peut adopter avec de légères retouches à la plupart des cas publiés. Le type éruptif peut offrir quelques variantes. Le prurit est inconstant. La rougeur se cantonne parfois dans certaines régions telles que les mains, la nuque (BOUTELIER), sans se généraliser. Elle prédomine souvent dans les plis articulaires, à la face interne des cuisses, rappelant l'hydrargyrie, ou plus souvent encore la scarlatine (SCHIFF et SYLVESTRE).

La congestion des muqueuses digestives revêt dans quelques cas la forme d'un véritable énanthème. La gorge est rouge, les amygdales sont tuméfiées, la langue peut prendre en desquamant un aspect framboisé. Des douleurs articu-

lares peuvent survenir. MILIAN signale des arthropathies digitales.

Le déclin du syndrome est rapide. Son évolution n'excède pas une durée de trois jours à une semaine. L'érythème se recouvre de squames furfuracées avant de disparaître. Quelques cas plus intenses s'accompagnent d'une exfoliation lamelleuse. Les phénomènes généraux s'amendent. La convalescence est brève.

La reprise du traitement, peut encore donner lieu, après la première piqûre, à une seconde poussée érythémateuse aussi intense que la première, mais beaucoup plus souvent atténuée avec une fièvre minime et une durée de quelques heures à peine (MILIAN). Les injections ultérieures ne déterminent aucun incident. La récurrence spontanée de l'érythème a été notée (HARRY).

Eruptions morbilliformes. — La ressemblance des éruptions morbilliformes avec la rougeole la plus authentique est parfois si grande que MILIAN n'hésite pas à admettre une *identité de nature* des deux complexes symptomatiques. La similitude est parfaite au point que plusieurs fois les malades ont été isolés dans un service de contagieux.

L'histoire résumée d'une éruption morbilliforme dont l'évolution est suivie par MM. J. MARGAROT et P. RIMBAUD peut être prise comme type. Une malade traitée pour une métrite post-abortive avec hémorragie présente des réactions sérologiques faiblement positives. Elle entre dans le service le 30 octobre 1933, accusant un peu d'asthénie et quelques pertes blanches. Elle ne saigne plus mais présente une pâleur anémique marquée.

Un traitement par le novarsénobenzol a été commencé la semaine précédente. La malade a reçu 0 gr. 30 le 25 octobre et 0 gr. 45 le 28. Une troisième injection, celle-ci de 0 gr. 60, est pratiquée le 31 octobre.

Dans l'après-midi, cette femme se plaint d'avoir chaud; elle est oppressée et présente une vive congestion du visage. Une hémorragie utérine de faible importance se produit. Des vomissements surviennent. La température s'élève à 40°, on compte 120 pulsations. Le ventre est souple, non douloureux. L'inspection du pharynx montre une hypertrophie chronique des amygdales sans phénomène congestifs actuels. La langue est saburrale.

Le 2 novembre, la température atteint 40°6. Une hémoculture se montre négative. L'hémorragie utérine ne s'est plus produite. Les vomissements ont cessé. Un peu de diarrhée est apparue.

Le 3, on constate une éruption généralisée de caractère morbillieux. On trouve sur la face un soulèvement papuleux rosé dont les éléments sont confluent par endroits. Sur le corps, l'exanthème n'est pas moins caractéristique. On aurait posé le diagnostic de rougeole, cependant il n'existe ni catarrhe oculo-nasal, ni signe de laryngo-trachéo-bronchite. Il n'y a pas de taches de Koplick.

La température se maintient à 39°8. Dans l'après-midi se produisent une débâcle diarrhéique et une légère hémorragie. On ne trouve pas d'engorgement ganglionnaire en dehors d'une petite adénopathie cervicale chronique.

La malade émet 300 cc. d'urines hautes en couleur, mais non albumineuses.

Le lendemain, l'éruption commence à pâlir. La température revient à la normale. Le traitement peut être repris.

Ce cas ne diffère que par quelques détails de la plupart de ceux qui ont été publiés.

Les saillies papuleuses rosées occupent le tronc, les membres et la face, qui parfois se tuméfie (ZIELER). Dans quelques cas, elle entraîne le prurit (EMERY). Une légère conjonctivite, une angine pultacée sont signalées par ZIELER.

Ces divers troubles s'amendent en quelques jours. Une légère recrudescence de l'éruption se produit dans un cas de KALL. La guérison est rapide.

Eruptions rubéoliformes. — Des érythèmes survenant aux environs du neuvième jour peuvent revêtir la forme de rubéoles typiques. Nous en dégageons les caractéristiques cliniques des observations de MILIAN.

Le début est marqué par de la courbature, par de la céphalée, des frissons, des sueurs et parfois des vomissements. La température s'élève de 38°5 à 39°5, un léger catarrhe nasal accompagne ces premières manifestations.

L'examen de la cavité buccale montre une angine d'intensité variable et un léger énanthème. La langue est saburrale. On note parfois de la diarrhée.

Cette phase d'invasion, dont la durée n'excède pas deux à trois jours est suivie d'une éruption érythémato-papuleuse d'aspect morbillieux, faite de papules lenticulaires, grenues ou constituant un pointillé de siège souvent folliculaire. Elle occupe le tronc et les membres, atteint ou respecte la face. Aucun prurit ne l'accompagne.

Dès le lendemain, les éléments pâlisent. La température, qui s'est maintenue depuis le début dans les environs de 39° revient à la normale.

Les ganglions lymphatiques s'engorgent et acquièrent parfois des dimensions notées peu souvent dans les syndromes infectieux habituels.

Les phénomènes généraux s'amendent, la température tombe progressivement et la guérison survient. Au cours de la convalescence, on note une légère desquamation furfuracée.

Une rechute peut se faire avant l'effacement complet de l'éruption et la disparition des phénomènes généraux. La seconde poussée est atténuée par rapport à la première. La

reprise du traitement n'entraîne pas en général une nouvelle éruption.

Dans ce cas encore, MILIAN n'hésite pas à conclure à l'identité du syndrome avec une vraie rubéole.

Syndromes éruptifs divers.

Nous nous bornerons à signaler certaines éruptions peu fréquentes de types morphologiques divers, mais que leur apparition aux environs du neuvième jour et leur évolution rapide permettent de classer à côté des faits précédents.

Erythème papuelux. — MILIAN, qui en a observé deux cas sur 21 érythèmes, décrit sous ce nom, une éruption « se présentant sous la forme des papules œdémateuses de la dimension d'un grain de millet, quelquefois un peu plus, de couleur rosée, disséminée sur la surface du corps, principalement sur les membres, peu nombreuses (4 à 6 seulement), très prurigineuses. C'est, si l'on veut, une papule urticarienne qui apparaît brusquement mais disparaît en général assez lentement en deux à trois jours, laissant souvent un peu de pigmentation. Il y a toujours un certain degré de troubles gastro-intestinaux et de fièvre ».

Type Erythémato-purpurique. — Dans un cas de KALL, l'éruption morbilliforme sur les extrémités, est scarlatini-forme sur le tronc, les bras et hémorragique par places.

Un malade de Paul BLUM, traité simultanément par du cyanure et du novarsénobenzol, présente au milieu d'un syndrome fébrile des douleurs dans les membres. Une éruption apparaît qui, le lendemain prend un caractère purpurique en divers points. Elle n'est pas prurigineuse. Aucune hémorragie viscérale ne l'accompagne. Le traitement se poursuit, l'éruption disparaît.

MILIAN a observé deux ou trois cas semblables. Bien qu'il s'agisse d'un purpura, il évolue avec une telle bénignité qu'il

apparaît comme un épiphénomène, l'évolution du syndrome est celle des érythèmes du neuvième jour.

Erythèmes polymorphes. — Des éruptions du type de l'érythème polymorphe, ont été signalées par MILIAN. Elles surviennent en général une semaine après l'injection provocatrice. Il s'agit habituellement d'un érythème papuleux de morphologie assez précise (Cl. SIMON). Il s'accompagne de douleurs articulaires, d'angine et de fièvre, mais l'évolution tourne court et le syndrome se termine en quelques jours.

La répétition des injections provoque parfois une récurrence atténuée. La disparition ultérieure des poussées est habituelle.

Erythèmes noueux. — De ces érythèmes polymorphes, rapprochons le cas d'érythèmes noueux que l'on a pu observer quelquefois. Ainsi LEREDDE en a observé un cas avec arthralgies et état fébrile, quatre jours après une première injection de salvarsan.

Parfois cet érythème peut s'accompagner de purpura, réalisant alors l'aspect du *purpura rhumatoïde* (cas de BRAUER)

II. — EVOLUTION. — L'évolution des Erythèmes du neuvième jour est assez rapide. Elle comprend une période d'incubation de sept jours, une période d'invasion de 24 à 48 heures et une période d'éruption de trois à sept jours environ. La desquamation non constante est très discrète quand elle existe.

Ces accidents peuvent réapparaître aux injections suivantes en décroissant chaque fois pour disparaître vers la troisième piqûre. La température maxima s'abaisse à chaque injection; la durée de la réaction diminue; les phénomènes généraux s'amendent et l'éruption s'éteint progressivement.

Il est des cas où il y a une seule récurrence accentuée des

phénomènes généraux à la deuxième injection; les injections qui suivent ont été bien supportées malgré les doses croissantes de novarsénobenzol administrées.

III. — PRONOSTIC. — D'après ce qui précède, il est bénin. Les phénomènes généraux s'atténuent pour disparaître définitivement après la troisième ou quatrième injection. Les éruptions scarlatiniforme, morbilliforme ou autres pâlisent souvent le lendemain de leur apparition et disparaissent dans le courant de la semaine qui suit.

Les complications sont fort rares: pas d'albuminurie dans l'érythème scarlatiniforme, ni de complications pleuro-broncho-pulmonaires dans l'érythème morbilliforme.

L'état général reste bon. Aucun cas mortel n'a été signalé.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

*(Clinique de Dermathologie et de syphiligraphie
de Montpellier)*

La malade Lucienne R... prostituée, âgée de 21 ans est entrée dans le service pour une anémie survenue à la suite des hémorragies post-abortives, datant de trois semaines.

Une série d'injections de novarsénobenzol a été faite, à savoir:

le 25 octobre 1933	0gr. 30
le 28 octobre 1933	0 gr. 45
le 31 octobre 1933	0 gr. 60

(à 10 heures du matin).

L'après-midi du 31 octobre 1933, la maalde présente des vomissements et une hémorragie utérine de faible importance. Température: 40°; pouls: 120. Ventre souple, non douloureux. Rien d'anormal à l'auscultation des poumons et à l'inspection du pharynx, en dehors d'une hypertrophie amygdalienne chronique.

Le 2 novembre, les vomissements et hémorragies utérines

ont disparu, bien que la température et le pouls restent toujours élevés. Température: 39°4; pouls: 116. Langue saburrale.

Le 3 novembre: Eruption morbilliforme apparaissant le 2 novembre au soir. Température: 40°. Pas de signes pulmonaires, pas de ganglions en dehors de l'adénopathie chronique cervicale. Dans l'après-midi, débâcle diarrhéique très importante avec légère hémorragie utérine.

Le 4 novembre: L'éruption pâlit; cependant les éléments ont tendance à confluer au niveau de la face et du dos, réalisant le type scarlatiniforme. La température s'abaisse, les urines sont moins chargées.

Traitement: Adrénaline; H.C.-Théobromine; Tisane; Lactose ;Chlorure de calcium, 3 grammes.

Le 6 novembre: Dans la nuit précédente, la malade avait de la diarrhée abondante, fétide, verdâtre. Elle a toujours un peu de fièvre.

Traitement: Adrénaline; Eau de Vichy étendue et sucrée. Elle va mieux après le traitement.

Le 7 novembre: Diarrhée diminue; l'énanthème apparaît.

Régime: Eau de Vichy; tisane de riz.

Le 9 novembre: guérison.

Examens Sérologiques

Du 22 mai 1933:		Du 21 octobre 1933:	
H.B.:	—	H. B.	+
B. W.	—	B. W.	+
Kahn présomptive	+ +	Kahn normale	—
Kahn normale	—	Muller	+
Meinicke micro	—		
Meinicke macro	—		
Muller	—		
Vernes péréthynol	4		

OBSERVATION II

(Clinique de Dermatologie et de Syphiligraphie
de Montpellier).

La malade S... Marguerite, âgée de 27 ans, prostituée, est entrée le 8 octobre 1934 pour syphilis acquise.

Antécédents. — Diphtérie à 24 ans.

Histoire. — Après une prise de sang effectuée systématiquement, on lui a fait trois séries de traitements à Toulouse et on ne l'a plus traitée parce que l'examen sérologique était devenu négatif.

Mais l'examen sérologique systématique fait à Montpellier est positif. La malade est admise dans le service et on lui a fait:

le 10 octobre 1934: 0gr. 30 de novarsénobenzol

le 13 octobre 1934: 0 gr. 30

le 16 octobre 1934: 0 gr. 45

le 19 octobre 1934: 0 gr. 60

Les trois premières piqûres ont été bien supportées. Le lendemain de la dernière injection (20 octobre), la malade a une sensation de froid, avec frissons et vomissements biliaires, céphalée, courbature lombaire et tendance lipothymique. Température: 39°.

Le 21 octobre: Apparition d'un érythème scarlatiniforme ayant débuté par les plis du coude, surtout marqué à droite, à l'endroit où a été faite la dernière injection. Cet érythème est généralisé à tout le reste du corps. Il n'y a pas de prurit.

Examen:

Blennorragie; grossesse.

Syphilides vulvaires; pas d'urticaire.

La malade a toujours des pertes blanches.

Le 22 octobre: Eruption constituée par un érythème continu de type scarlatiniforme, atteignant tout le corps, le dos, l'abdomen, dans sa partie supérieure, la poitrine, très légèrement, les membres inférieurs et les membres supérieurs avec prédominance sur les plis du coude.

Vomissement; céphalée; pertes blanches abondantes.

Traitement: Adrénaline, Hyposulfite de soude, Chlorure de calcium.

Le 26 octobre: Actuellement, il persiste un piqueté érythémateux sur les plis du coude droit. Légère courbature.

Le 30 octobre: Guérison.

Examens de laboratoire

1° Urine: Présence de pseudo-albumine.

2° Numération globulaire:

Globules rouges: 4.608.000.

Globules blancs: 7.200.

3° Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles: 48 %.

Polynucléaires éosinophiles: 7 %.

Polynucléaires basophiles: 0.

Grands mononucléaires: 7 %.

Formes normales (Turck): 1 %.

Lymphocytes : 37 %.

4° Réactions sérologiques.

du 1er octobre					du 25 octobre				
Hecht Bauer	+	+	+	+	Hecht-Bauer	+	+	+	+
Wassermann	+	+	+	+	Wassermann	+	+	+	+
Kahn:					Kahn	+	+	+	+
normale	+	+	+	+	Meinicke	÷	+	+	+
présomptive	+	+	+	+	Muller	+	÷	+	+
Meinicke									
micro	+	+	+	+					
macro	+	+	+	+					
Muller	+	+	+	+					

OBSERVATION III

(Clinique de Dermatologie et de Syphiligraphie
de Montpellier).

Le malade P..., âgé de 35 ans, est entré dans le service le 18 janvier 1934, pour ulcères de jambes.

Antécédents. — Blennorragie en 1926. Crise de rhumatisme au niveau de la jambe droite, suivies de phlébites aux deux jambes.

Examen. — Lésions de dermite pigmentaire purpurique bilatérale avec une petite ulcération au niveau des jambes.

Pas de leucoplasie buccale.

Tension artérielle: Mx: 13,5.

Mn.: 8,5.

Histoire. — Ce malade vient du service de médecine générale où il était soigné pour une phlébite double des membres inférieurs à la suite des rhumatismes. Ces rhumatismes ont apparu vers le 15 août 1932, puis les jambes se sont ulcérées. Elles présentent une dermite pigmento-purpurique ulcérée avec gonflement persistant. Les tissus sont froids et indolores. Le gonflement est marqué quand le malade marche peu et diminue après une longue marche; il disparaît au repos. On note un cordon induré au niveau des veines saphènes.

Traitement. — 18 janvier: Repos complet. Application d'une pommade à base de baume du Pérou qui était mal supportée. Elle a été remplacée par des compresses de sérum alcoolisé; de la pâte à l'eau.

8 février: Pâte à l'eau.

15 mars: Injection de novarsénobenzol: 0 gr. 30

Injection d'huile grise.

22 mars: Température: 39°5 et courbature.

Intra dermo-réaction au novarsénobenzol au 1/100: (—).

23 mars: Température: 39°1.

24 mars: Dans la soirée, le malade présente un rythme scarlatiniforme au niveau de la face de flexion des bras et avant-bras. D'abord localisé aux plis du coude, l'érythème s'est rapidement généralisé. En même temps, on note que les conjonctives sont injectées, la gorge rouge. L'éruption est légèrement purpurique.

25 mars: Erythème scarlatiniforme généralisé. Au niveau du dos, on note en outre, la présence de quelques macules rosées ayant l'aspect d'éléments de roséole syphilitique.

26 mars: L'éruption commence à pâlir.

Intradermo-réaction au novarsénobenzol: (—)

27 mars: Amélioration. Apyrexie. L'érythème a disparu.

Intradermo-réaction: (—).

Yeux non injectés.

Examen de laboratoire

Urines. Albumine, négatif.

Réactions sérologiques

20 janvier: négatif.

27 mars: H. B. —

B. W.: ±

Kahn: —

Réaction de Besredka: —

OBSERVATION IV

(In Thèse P. CUILLERET)

Syphilis primaire; traitement au novarsénobenzol. Erythème du neuvième jour, disparition de l'éruption avec la continuation du traitement.

F... âgé de 17 ans, vient à la consultation de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille, le 11 avril 1931. Il est porteur d'un accident primitif du sillon balano-préputial. Il reçoit le même jour, une pre-

mière injection de novarsénobenzol (0 gr. 15), le 14, on lui injecte la dose suivante (0 gr. 30) qui est parfaitement tolérée comme la première. Le 18, il reçoit une injection de 0 gr. 45. Le lendemain de cette dernière, c'est-à-dire 9 jours après la première injection, on note l'apparition d'un érythème généralisé morbilliforme: il a débuté d'une façon symétrique à la face dorsale des mains, puis s'est peu à peu étendu aux membres supérieurs atteignant bientôt la face, le tronc et les membres inférieurs. Les éléments sont particulièrement confluent à la face et aux membres. Par contre, sur le thorax et l'abdomen ils sont beaucoup plus discrets et séparés par de vastes zones de peau saine. Cette éruption s'accompagne de céphalée, de rougeur des conjonctives, de larmoiement, d'œdème des lèvres, il n'y a pas de signes généraux ni d'érythème bucco-pharyngé. Il existe un léger prurit. En deux jours, l'éruption a complètement disparu. Le 24, on injecte une dose de 0 gr. 60 de novarsénobenzol et deux heures après, on note l'apparition d'une éruption semblable à la précédente, débutant par les mains et ayant les mêmes localisations. Le lendemain, il n'y a plus de trace de réaction cutanée.

Il faut signaler qu'à ce moment, l'accident génital était à peu près complètement cicatrisé. Cinq jours après, le malade reçoit une nouvelle dose de médicament qui ne provoque aucune réaction notable.

Epreuves biologiques

Cuti-réaction (—); intradermo-réaction (+) (solution de novarsénobenzol au 1/100°).

- Sensibilisation passive du cobaye (+).

OBSERVATION V

(MILIAN et LAFOURCADE: *Séance du 9 juillet 1925*)

Erythème du neuvième jour provoqué par le « tréparsol per os »

Mlle C... âgée de 23 ans, sténo-dactylographe, entre le 28 mars 1925 pour une éruption accompagnée d'une céphalée violente plus marquée la nuit que le jour, le tout ayant fait son apparition vers le milieu de mars. Il s'agit d'une roséole caractéristique à éléments extrêmement nombreux, confluent en certains points; il y a des syphilides papulo-érosives de la grande lèvre gauche.

On constate une adénopathie généralisée du type secondaire les chaînes cervicales, jugulaires, inguinales, les ganglions mastoïdiens et sus-épitrochléens gauches sont pris. Les ganglions sont durs, du volume d'une lentille à un petit pois, non douloureux. Le B.W. est fortement positif.

Il n'est pas possible de retrouver la trace de l'accident primitif.

Dans les antécédents héréditaires et personnels on ne trouve rien de notable à signaler à l'exception d'une scarlatine dans l'enfance.

Elle est mise immédiatement à un traitement antisypilitique par le tréparsol per os.

Le 29 mars, elle prend deux comprimés de 0 gr. 25.

Le 30 mars, quatre comprimés sont absorbés et cette dose de 1 gr. est continuée pendant plusieurs jours.

Dès le 1er avril, on constate que les syphilides sont presque entièrement effacées et que la roséole est en partie éteinte.

Le 3 avril, apparaît brusquement sans angine préalable une adéno-pathie sous angulo-maxillaire droite, assez douloureuse de la dimension d'un œuf de poule. La gorge est légèrement rouge, la langue saburrale.

Le 4 avril, les mêmes signes persistent. On cesse le tréparsol. La malade présente dans la soirée un grand malaise général; à l'examen on ne trouve aucun signe objectif. La température s'élève à 38°4, le pouls à 104.

Le 5 avril, dans la soirée, la température s'élève à 39°, le pouls à 112. La malade est prise de vomissements nocturnes et accuse un violent mal de tête.

Le 6 avril, la malade se sent encore fatiguée, la température s'élève à 39°6 le matin et 40°2 le soir; le pouls à 120.

Le léger énanthème buccal a disparu, il n'existe pas de coryza. Dans l'après-midi, apparaît une éruption d'apparence morbilliforme et sans prurit. Elle atteint le visage, le tronc entièrement et les membres supérieurs. Les extrémités des membres sont relativement respectées.

Cette éruption consiste en de petits éléments érythmateux légèrement saillants, doux au toucher. Ils sont d'aspect morbillieux.

Enfin, il faut signaler également trois selles, diarrhéiques dans la journée. Il n'existe aucun autre symptôme, rien au cœur, rien aux poumons, pas d'albumine dans les urines.

Le 7 avril, l'éruption est plus confluyente, forme une véritable nappe rouge rosée au devant du tronc. Elle est surtout marquée entre les deux seins et dans le dos. Aux joues, l'éruption est presque en nappe. Sur le front, elle se manifeste par de petites macules séparées. Il existe encore deux ou trois ganglions axillaires du volume d'une petite noix. Les ganglions sous-maxillaires, parotidiens et mastoïdiens existent également. Le malade se sent mieux, la température est à 40° le matin et redescend à 39°2 le soir.

L'examen hématologique fait par LAFOURCADE donne 4.710.000 de globules rouges et 4.900 globules blancs. Le pourcentage leucocytaire montre:

- 62 polynucléaires neutrophiles;
- 3 grands mononucléaires;
- 8 moyens mononucléaires;
- 27 lymphocytes;
- 0 éosinophile.

Le 8 avril, l'éruption a pâli dans son ensemble, elle conserve son aspect morbillieux à la partie toute supérieure du thorax, à l'hypogastre, aux membres inférieurs mais elle est devenue diffuse et d'aspect scarlatineux très pâle sur le reste du corps.

Les divers ganglions et en particulier les cervicaux ont considérablement diminué. L'état général est redevenu excellent.

On constate à ce jour un léger enduit pultacé sur l'amygdale qui est douloureuse.

Le 9 avril, l'éruption est presque éteinte. Les ganglions ont repris leur volume normal à l'exception du ganglion sous-maxillaire qui est encore de la dimension d'une petite dragée.

Le 13 tout est rentré dans l'ordre.

Un nouvel examen hématologique donne des résultats semblables au premier.

4.740.000 G.R.; 5.200 G. bl.

Le taux des polynucléaires s'est élevé de 62 à 76 %.

Le 17 avril, le tréparsol est repris à la dose de 0 gr. 50 par jour.

Il n'est apparu aucune éruption, aucun phénomène général.

Le 22 la malade prend 1 gr. de tréparsol par jour jusqu'à sa sortie de l'hôpital le 6 mai. Le médicament était parfaitement toléré. Les lésions ont disparu. Il persiste seulement de petits ganglions inguinaux.

Un dernier examen montre 10.200 globules blancs. Les proportions des divers leucocytes sont normales,

OBSERVATION VI

(in thèse M. L. M. MAIGRON)

Germaine L... 19 ans, vendeuse; entre dans le service le 1er octobre 1924, pour un accident primitif de la grande lèvre gauche dont l'apparition remonte à une huitaine de jours, avec adénopathie inguinale gauche, composée de 3 ou 4 ganglions arrondis, mobiles et indolores.

L'examen général ne révèle rien d'anormal. Dans les antécédents de la malade, on ne relève que la rougeole à l'âge de 7 ans.

Le 1er octobre, la recherche du tréponème dans la sérosité du chancre est positive. Le B.W. est positif (+ +)

Devant ces faits, la malade est mise en traitement.

1er octobre: injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol.

Elévation thermique légère: 38°3 le lendemain matin seulement; aucun autre phénomène réactionnel n'a été signalé ni observé.

6 octobre: injection de 0 gr. 45. La réaction thermique est beaucoup plus marquée et atteint 39°8. La céphalée est intense et la

malade, courbaturée, accuse une sensation de fatigue générale. Elle n'a eu ni diarrhée, ni vomissements et n'a pas signalé de frissons.

7 octobre: La courbature persiste.

8 octobre: La malade se plaint d'un mal de gorge, avec douleur à la déglutition; on constate que les amygdales, rouges et luisantes, sont augmentées de volume. La céphalée persiste.

9 octobre: Dans la matinée apparaît un érythème généralisé à type morbilliforme. Cet érythème ne respecte pas la face: les joues et les régions sourcillères sont particulièrement rouges. La douleur à la déglutition persiste et la gorge reste rouge sans enduit pultacé. La langue reste humide et saburrale.

Pas de coryza, pas de larmoiement, ni d'injection conjonctivale.

Pas de tuméfaction ganglionnaire. La céphalée et la courbature persistent.

Forme leucocytaire: Neutrophiles	80
Eosinophiles	0
Mononucléaires	14
Lymphocytes	6

Leucocytose: 18.000.

Le 10 octobre l'éruption s'atténue; elle est en voie de disparition. Les phénomènes généraux s'atténuent, mais la céphalée persiste toujours.

Leucocytose: 15.000.

17 octobre: troisième injection de novarsénobenzol (0 gr. 45).

L'injection est suivie le jour même de phénomènes réactionnels violents, la température atteint 39°7. La malade accuse un frisson unique, avec sensation de froid intense. Elle a eu des nausées et des vomissements répétés, mais aucune diarrhée. La céphalée qui s'était atténuée les jours précédents, subit un paroxysme nouveau.

Tension artérielle: 11/6.

Leucocytose: 11.000.

Pas de réapparition d'éruption.

21 octobre: la malade fait une épitaxis abondante. On constate aussi, ce même jour, une folliculite de la fesse, très douloureuse.

24 octobre: apparaît une angine bilatérale avec points blanchâtres herpétiformes et la malade attire l'attention sur une légère sensibilité ganglionnaire bilatérale.

Les phénomènes généraux subissent une nouvelle exacerbation; on pratique un frottis que l'on soumet à un examen bactériologique, qui décèle: diplocoques, streptocoques, staphylocoques, olibacilles en abondance; bacilles fusiformes.

26 octobre: abcès rétro-amygdalien gauche, qui s'est collecté et la malade accuse une douleur mastoïdienne. La température élevée oscille par grandes oscillations entre 39°4 et 40°7 et s'y maintient 7 jours.

31 octobre: la température descend à $36^{\circ}8$ et reste stationnaire pendant 3 jours.

Le 3 novembre: on pratique la quatrième injection de novarsénobenzol. La température s'élève à $39^{\circ}8$, constitue le seul phénomène réactionnel et sa durée ne dépasse pas le jour de l'injection. Le lendemain elle est à $37^{\circ}4$; et se maintient à 37° les jours suivants.

Le 8 novembre: injection de 0 gr. 45 de novarsénobenzol.

Elévation thermique à $38^{\circ}6$.

Le 13 novembre: injection de 0 gr. 45 de novarsénobenzol.

La température atteint $38^{\circ}2$ et dès lors, le traitement a pu être normalement suivi.

CHAPITRE V

PATHOGENIE

Depuis longtemps, diverses hypothèses ont été émises pour expliquer le mécanisme intime de la formation des éruptions cutanées provoquées par les arsénobenzènes.

Il vient immédiatement à l'esprit d'incriminer le produit médicamenteux employé; du moment que ces accidents apparaissent à la suite d'une administration médicamenteuse, il est aisé de les expliquer par la *théorie toxique*.

Mais on s'est vite aperçu que les accidents sont en proportion minime par rapport au nombre considérable de malades traités dans les mêmes conditions, qui supportent parfaitement le traitement. On doit tenir compte du terrain, de la constitution naturelle de l'individu. La *théorie idiosyncrasique* paraît mieux répondre à ces faits. Malheureusement, elle appose une simple étiquette aux faits sans les expliquer.

La réaction ne se laisse pas attendre et nous met en présence de nouvelles théories, celles de l'anaphylaxie, de la sensibilisation ou de l'intolérance et du biotropisme. Ces hypothèses, les plus admises aujourd'hui, n'expliquent les faits que d'une manière incomplète.

Nous croyons qu'il est plus sage d'admettre une intrica-

tion habituelle entre les divers phénomènes pour arriver à une explication satisfaisante des faits aussi complexes.

I. — INTOXICATION. — Une action toxique doit être admise lorsque la notion de dose importante est au premier plan des éléments étiologiques ou lorsque la nocivité spéciale du produit paraît certaine dans les accidents observés en série ou tout au moins, avec une fréquence suffisante chez des sujets, qui, pour la plupart, doivent être considérés comme normaux.

Les partisans de la théorie toxique attribuent les accidents soit à l'accumulation des doses (HUDELO et MONTLAUR, NATHAN, ZIELER), soit à des lésions viscérales: des surrénales (SERGENT), des reins (JEANSELME, LACAPERE), à l'insuffisance hépatique (GLOMBITZA, HOFFMANN), soit à l'insuffisance de l'élimination cutanée (GONBEAU).

Ils ont incriminé aussi l'acidité du sel, la soude employée pour l'alcalinisation du salvarsan, le chlorure de sodium, les impuretés de l'eau distillée (EMERY), la présence de bactéries et de spores (YAKIMOFF), le verre, la concentration du produit, certaines erreurs de technique (LEREDDE), etc...

D'autre part, malgré la stabilité relative des arsénobenzènes, l'ancienneté du produit, l'action de la chaleur, celle de l'eau de mer entraînent l'altération de leurs propriétés physico-chimiques.

Certains arsénicaux s'avèrent plus dangereux que d'autres et dans une statistique, DEBON, montre que les accidents observés avec le novarsénobenzol sont beaucoup plus rares qu'avec le salvarsan.

cas traités accidents cutanés pourcentage

Salvarsan	3.210	72	2,75 %
Novarsénobenzol	3.900	47	1,20 %

L'intoxication, admise dans certains cas, en particulier, dans les érythrodermies vésiculo-œdémateuses, accidents tardifs, n'est pas de mise ici en ce qui concerne les « Erythèmes du neuvième jour » accidents précoces, apparaissant avec des produits qui, injectés chez les autres malades sont très bien tolérés.

Les expériences très précises qui ont été faites à diverses reprises, ont montré que le lapin pouvait tolérer jusqu'à 0 gr. 08 de salvarsan, 0 gr. 20 de néosalvarsan, 0 gr. 13 de galyl par kilogramme de poids. Si l'on reporte ces doses à l'homme, on voit qu'on pourra employer des doses fortes sans courir le risque d'intoxication. Or, les accidents précoces qui nous occupent surviennent la plupart du temps après les doses de 0 gr. 15 ou de 0 gr. 30 de novarsénobenzol.

De plus, l'aspect clinique de ces accidents n'a rien de commun avec celui de l'intoxication arsénicale accidentelle ou par empoisonnement; on n'a ni lésions viscérales, ni lésions cutanées. Les éruptions toxiques, au contraire, portent l'empreinte de l'intoxication arsenicale en ce sens qu'il ne s'agit pas d'un pointillé érythémateux, mais de vasodilatation cutanée qui avoisine le purpura et d'œdème intra et hypodermique comparable aux œdèmes cérébraux de l'apoplexie séreuse.

Enfin, « la preuve formelle que les Erythèmes du neuvième jour ne sont pas des éruptions toxiques, c'est que dans tous les cas il est possible de reprendre le traitement par l'arsénobenzol » (MILIAN).

II. — ANAPHYLAXIE. — La notion d'anaphylaxie découverte par le Professeur RICHET, a vu son domaine primitif s'élargir par la théorie de la colloïdoclasie de WIDAL et son école.

La transposition en clinique humaine de l'anaphylaxie

expérimentale n'a paru souffrir aucune difficulté, pour un certain nombre de faits.

Dès 1911, RAVAUT montre avec WEISSENBACH, l'analogie existant entre les accidents des arsénobenzènes et le choc anaphylactique. Le même auteur, au II^e Congrès de Dermatologie note l'existence d'un « grand nombre d'affections souvent très disparates dans leurs manifestations mais présentant ce trait commun de s'accompagner de troubles humoraux comparables ». Il a fait remarquer que les phénomènes éruptifs se produisent souvent de 3 à 8 jours après la deuxième injection; celle-ci se comporte comme une véritable injection déchaînannte.

Mais cette théorie n'expliquerait pas pourquoi certains accidents se produisent après une seule injection, en dehors de toute cause prépondérante, alors que l'anaphylaxie suppose une période d'incubation de 8 à 12 jours et une injection déclenchante nécessaire pour provoquer la crise.

A cette critique, les partisans de la théorie répondent que le premier contact sensibilisateur existait, mais avait passé inaperçu dans ces cas. Pour V. de LAVERGNE il est possible de démontrer que lors de la première injection, le médicament introduit n'a pas été aussitôt éliminé ou détruit; il persiste un certain temps dans l'organisme, à l'état d'antigène et « l'unique injection a été à la fois, préparante et *déchaînannte*: elle suffit pour créer le conflit antigène-anticorps. »

**

L'anaphylaxie, dans le sens le plus large du mot, tend de plus en plus à être admise. Pour DANYSZ, c'est une sensibilité anormale de l'organisme à l'action d'une substance qui, normalement, n'est pas nocive, non seulement une albumine ou un corps microbien banal, mais aussi un corps chimi-

quement défini tel que l'antipyrine, l'iodoforme, les arsénobenzènes.

Dans sa communication à l'Académie des Sciences (séance du 4 sept. 1916), l'auteur conclut que :

1° Les accidents d'allure générale: vomissements, diarrhées, céphalées, élévation thermique passagère, qui peuvent se produire quelques minutes ou quelques heures après l'injection, ainsi que les crises nitritoïdes, ont pour cause la vaso-dilatation, la formation d'un précipité et son arrêt temporaire dans les capillaires.

2° La rapidité de l'apparition de ces crises et le degré de leur gravité dépendent de la dose du produit injecté et de sa concentration.

En augmentant la dose, on augmente le volume du précipité; en augmentant la concentration, on accélère sa formation et l'on augmente le volume et la densité des grumeaux. Une *alcalinisation suffisante* des produits permet d'éviter l'apparition des crises nitrioïdes et autres troubles chez les individus dont la composition moyenne du sang est normale.

Les différences de symptômes observés pourraient être expliquées par les *différences de localisation du précipité* qui doivent être elles-mêmes déterminées par les différences de richesse du sang en certains sels (temporaire ou constante) dans la muqueuse intestinale, la peau, le rein, le cerveau, le poumon. Dans ce dernier, le CO_2 doit jouer un rôle important.

Cette théorie fort séduisante est encore trop récente et n'a pas encore fait sa preuve; admise par certains, elle est rejetée par d'autres.

LESNÉ et L. DREYFUS n'avaient pu reproduire expérimentalement l'anaphylaxie active chez l'animal. Par voie intraveineuse chez le lapin, par voie intrapéritonéale chez le

cobaye, ils n'obtiennent aucun résultat en injectant à deux reprises du néo-salvarsan dissous dans du sérum physiologique.

MILIAN a repris les expériences avec le novarsénobenzol et a trouvé un précipité aussi bien dans les tubes de sérum pathologique que dans les tubes témoins. Pour lui et GARNIER, la recherche de l'anaphylaxie passive chez le cobaye avec le sérum des malades atteints d'érythème du neuvième jour est restée négative.

Par contre TZANCK, IEPLEJ, RAYNAUD, MONTPELLIER, et LACROIX ont trouvé des résultats positifs.

III. — INTOLÉRANCE. — SENSIBILISATION.

L'expression de sensibilisation se rattache à des faits plus limités que le terme d'intolérance, adopté par TZANCK, ou de sensibilité qui nous paraît tout aussi compréhensif que le deuxième, en rappelant ce que le premier a de fondamental. A vrai dire, toute « *sensibilité* » ou toute « *intolérance* » reconnaît une cause, cachée ou non, spécifique ou d'ordre général et l'expression de sensibilisation implique simplement la notion d'un déterminisme connu ou à découvrir.

Cette hypersensibilité de l'organisme peut être mise en évidence dans les humeurs, dans la peau, parfois dans certains appareils, en faisant appel à divers critères : cliniques (auxquels s'adjoignent les critères thérapeutiques) et biologiques (sensibilité humorale et tissulaire).

Les Erythèmes du neuvième jour sont rattachés à l'intolérance par quelques auteurs, en particulier par l'Ecole lyonnaise.

Ici les manifestations cliniques plaident moins en faveur d'un accident en rapport avec une sensibilité spéciale. Leur apparition n'est pas immédiate, leur développement demande une incubation de plusieurs jours. Les symptômes,

sans être très graves ne sont pas fugaces et se prolongent souvent pendant une semaine et plus. Seule peut être invoquée la répétition des accidents à la suite de nouvelles injections. Par contre, la continuation de la thérapeutique à doses normales fait disparaître les accidents comme si le sujet est soumis à « une désensibilisation spécifique particulière à l'antigène médicamenteuse, substituant aux doses infinitésimales, des doses normales » (CUILLERET); les *épreuves biologiques*, et en particulier la transmission de la sensibilisation passiv au cobaye, sont souvent positives (GATÉ, THIERS et CUILLERET).

En somme, si les phénomènes d'intolérance ne paraissent pas jouer un rôle très précis, nous devons reconnaître que la sensibilité des sujets est nette et que ce facteur pathologique doit être pris en sérieuse considération.

IV. — BIOTROPISME. — MILIAN admet que les Erythèmes du neuvième jour sont des maladies infectieuses dont les germes ont été réactivés par les injections médicamenteuses. Les éruptions scarlatiniformes, rubéoliformes, morbiliformes seraient de vraies scarlatine, rubéole, rougeole. Pour cet auteur, « le médicament n'est pas la cause directe de l'éruption. Il éveille un microbisme latent ancien ou récent, qui, sans lui, ne se serait jamais manifesté: ancien, quand le malade a eu antérieurement la fièvre éruptive dont l'érythème revêt le type; récent, quand l'organisme est vierge de la fièvre éruptive correspondante, mais héberge en milieu *épidémique*, sur ou dans l'amygdale par exemple, les germes atténués qui lui servent à créer son immunité » (1).

(1) Biotropisme, Baillière, Paris, 1929.

La présence d'un germe virulent sur la peau, les muqueuses ou dans la profondeur d'un organe est un argument de grande valeur dans certains cas, de même que la notion d'épidémicité en ce qui concerne le développement des érythèmes du neuvième jour ressemblent à des fièvres éruptives. La transmission de l'infection à l'entourage serait également irréfutable, si les exemples en étaient suffisamment nombreux.

Mais les preuves biologiques manquent.

L'argumentation de Milian est purement clinique et la clinique ne paraît pas toujours l'étayer d'une matière très solide.

Si les érythèmes morbillieux répondent toujours à des rubéoles ou à des rougeurs, les érythèmes scarlatiniformes à des scarlatines dans chacun de ces syndromes, un temps variable égal à la durée de l'incubation de chacune d'elles devrait s'écouler avant l'apparition de l'érythème.

La durée de l'incubation est de un à trois jours pour la grippe, de cinq à six jours pour la scarlatine, de treize jours pour la rougeole, de quatorze à quinze jours pour la varicelle et de seize à dix-huit jours pour la rubéole. Or, l'expression même d'érythème du neuvième jour assigne une période de latence à peu près égale à ces syndromes que l'on suppose identiques à diverses fièvres éruptives.

La phase d'invasion des éruptions provoquées est, elle aussi très différente de celle des affections épidémiques. Il est bien fait mention ça et là de phénomènes congestifs du pharynx, des muqueuses, mais dans les érythèmes scarlatiniformes, l'angine, ne précède pas toujours l'éruption et dans les affections rappelant la rougeole nous ne trouvons aucune indication de la longue phase pré-éruptive avec cataracte oculo-nasal, de taches de Köplick, ni de phénomènes laryngo-trachéo-bronchiques avec toux rauque et tempéra-

ture très élevée se prolongeant souvent pendant près d'une semaine avant l'éruption.

C'est au milieu de phénomènes très différents et n'excédant pas deux à trois jours comme durée que l'exanthème morbilliforme apparaît. Lui seul apparente le syndrome à une vraie rougeole. La ressemblance est parfaite. A ne juger que par lui, l'identification s'impose. Mais l'illusion est de courte durée. Au lieu de persister quelques jours comme l'exanthème morbillieux, il pâlit souvent le lendemain de son apparition, parfois même se transforme, mais disparaît toujours en deux ou trois jours.

Au total, les érythèmes du neuvième jour ont l'allure de maladies infectieuses fébriles. Ils présentent des points de contact avec diverses fièvres éruptives mais ne sauraient être identifiés avec elles.

L'hypothèse du biotropisme peut être, à notre avis, encore défendue, à condition de faire intervenir des notions nouvelles.

V. — INTRICATION ENTRE L'HYPERSENSIBILITÉ ET L'INFECTION

Une intrication entre l'hypermensibilité et l'infection récemment admise par M. le Professeur J. MARGAROT nous paraît l'explication la plus rationnelle des faits aussi complexes que les érythèmes du neuvième jour.

La preuve clinique de l'une et de l'autre peut être faite.

Très souvent les malades ont présenté antérieurement à l'érythème des incidents permettant de conclure qu'ils étaient intolérants à divers agents médicamenteux. Souvent même, comme dans l'érythème morbillieux qui nous a servi d'exemple, on peut isoler dans le complexe clinique des symptômes ayant les caractères des phénomènes d'hypermensibilité.

Une double condition de terrain peut être mise en évidence chez la plupart: ce sont des intolérants et des infectés,

Notre malade (obs. I) avait une infection utérine, d'autres sujets, très nombreux cités par MILIAN et par beaucoup d'observateurs avaient des infections de siège divers. Nous avons vu dernièrement un érythème du neuvième jour chez un sujet présentant une dermite pigmentée et purpurique ulcérée des membres inférieurs (Obs. III).

L'érythème du neuvième jour n'est-il pas comparable à ces éruptions secondes qui ont été mises en évidence au cours des dernières années?

On observe souvent en clinique des érythèmes généralisés ayant pour point de départ un foyer infectieux, mais ne constituant pas l'expression d'une septicémie grave. Il s'agit d'une mobilisation de germes qui, sous l'influence d'une cause fortuite, envahissent le torrent circulatoire en donnant lieu à un syndrome bénin. L'organisme manifeste en pareil cas, une sensibilité certaine associée à une immunisation suffisante. Dans l'érythème du neuvième jour, ne peut-on admettre que l'on se trouve en présence d'un processus de même ordre?

Les lésions directes du germe sont connues, mais la maladie déclanchée est différente de celle qu'avait déterminée une première atteinte. L'organisme est à la fois immunisé et sensibilisé vis-à-vis du germe dans des proportions variables. x

Le conflit antérieur du germe et de l'organisme a modifié les qualités agressives du premier, ainsi que la réceptivité du second. L'état d'équilibre réalisé, se trouve rompu momentanément (administration médicamenteuse) en faveur du microbe qui, par suite d'une activation biotrope, réussit à se développer mais donne lieu à un syndrome nouveau dont le parallélisme avec les phénomènes expérimentaux et cliniques de l'allergie nous paraît très net.

Les faits ainsi analysés font apparaître la complexité des

phénomènes. Ce n'est pas simplement la sensibilisation de l'organisme vis-à-vis du médicament qui est en cause dans ces cas, c'est sa sensibilisation et son immunisation relative vis-à-vis des germes divers avec lesquels il s'est déjà trouvé en conflit.

De cette longue étude pathogénique, M. le Professeur J. MARGAROT (1) conclut: « *L'érythème biotrope du neuvième jour paraît répondre essentiellement à une dermite infectieuse seconde de caractère allergique, parfois intriquée de phénomènes d'intolérance médicamenteuse.* »

(1) Pr. J. MARGAROT. — Les accidents cutanés des traitements antisyphilitiques (Rapport au V^e Congrès de Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Lyon, juillet 1934).

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

Le problème du traitement est fonction des éléments pathogéniques que nous avons essayé de mettre en lumière. Le médecin devra s'attacher dans chaque cas particulier ce qui lui paraît devoir être rattaché à l'intolérance ou à l'infection.

1° *Traitement préventif.*

La prophylaxie est plus importante que la thérapeutique des accidents déclarés. Elle se trouve dominée par la notion générale de désensibilisation.

On doit placer au premier plan la dissolution des arsénobenzènes dans l'*hyposulfite de soude* préconisée par RAVAUT, GOUGEROT et BERTILLON utilisent dans le même but, l'adjonction à la préparation arsénicale, d'*éosinate de césium* (5 à 10 cc. d'une solution aqueuse de 5 ou 6 %). L'action protectrice est manifeste vis-à-vis des phénomènes immédiats. Stanislas OSTROWKI administre pour une dose initiale 20 grammes de sucre, vingt minutes avant l'injection. FLANDIN, TZANCK et ROBERT mettent en contact dans la seringue même qui a servi à l'injection, le sang de malade et la solution d'arsénobenzène faiblement diluée pendant dix minutes. L'action préventive est des plus nettes.

La notion du biotropisme n'est pas moins féconde dans

la thérapeutique préventive que celle de sensibilisation. Un simple furoncle, une dent cariée, une infection d'apparence banale, à plus forte raison, une tuberculose en évolution devront être soigneusement notés, traités en conséquence et imposeront au médecin un choix du traitement ainsi que la mise en œuvre des méthodes adjuvantes dont l'importance paraît de jour en jour plus grande (injection d'*extrait hépatique* par exemple comme le conseille BLUM).

2° *Traitement curatif.* . . α) *Local.* — Il faut éviter toute irritation, s'en tenir aux topiques doux = axonge, crème à la vaseline-lanoline, pâte à l'ichtyol et dans certains cas, le poudres inertes ont paru les mieux supportées.

β) *Général.* — L'intolérance est justiciable de nombreuses méthodes de désensibilisation.

Les médications non spécifiques sont les plus utilisées.

Au premier plan, on doit placer les injections d'*hyposulfite de soude* dont la valeur thérapeutique et prophylactique a été mise en évidence par RAVAUT.

L'*auto-hémothérapie*, la *protéinothérapie* sont d'une pratique courante.

Les insuffisances glandulaires quel que soit le mécanisme exact de leur rôle au cours de divers syndromes, posent des indications précises lorsqu'elles peuvent être dépistées ou simplement supposées.

On doit placer en tête les *extraits surrénaux* et l'*adrénaline*.

Marcel PINARD et Mlle CORBILLON ont obtenu dans une forme grave de rougeur universelle pustuleuse une amélioration notable par des injections d'*extrait hépatique*.

Les *extraits de rate*, dont on connaît l'action dans les dermatites avec éosinophilie et qui auraient la propriété de provoquer une mononucléose par excitation du système réticulo-endothélial, ont été utilisés avec succès.

La *thiosinamine*, peu toxique, a été prescrite dans le traitement des dermites post-arsénobenzoliques en injections intraveineuses (ampoules de 0 gr. 20 dans 6 cc. d'eau additionnée d'une ou de deux gouttes de glycérine).

Nous n'insistons pas sur les moyens très divers qui ont été tour à tour proposés, abandonnés et qui, à l'occasion, peuvent rendre encore des services. Le *chlorure de calcium*, l'*éosinate de césium* (GOUGEROT); la *saignée*, la *ponction lombaire* (SCHUMACHER) ont été employés; GUMSBURG utilise la *radiothérapie*.

La thérapeutique anti-infectieuse habituelle peut être instituée. Elle paraît surtout devoir bénéficier des moyens mis en œuvre contre l'intolérance et antérieurement signalés.

Un régime alimentaire hypotoxique, les purgatifs et diurétiques sont à conseiller.

3° Enfin, la reprise du traitement anti-syphilitique doit être prudente une fois que l'éruption est éclos. Il vaut mieux laisser disparaître tous les phénomènes apparus, bien que dans certains cas, des injections faites avant la fin de l'éruption ait été bien supportées.

Après un intervalle d'une semaine à dix jours, on recommencera une injection à dose faible. Si aucun phénomène ne se produit ou s'il se produit une réaction d'intensité nettement inférieure, on pourra continuer la cure à doses normales. Si au contraire, la réaction se produit aussi intense ou même davantage que la première, il faut craindre l'érythrodermie et arrêter le traitement, quitte à reprendre plus tard la thérapeutique quand l'état du malade le permettra.

CHAPITRE VII

CONCLUSIONS

I. — Parmi les éruptions cutanées survenant au cours des traitements antisypilitiques par les arsénobenzènes, il y a lieu de distinguer :

- a) Des éruptions précoces, bénignes ou « *Erythèmes du neuvième jour* » ;
- b) Des éruptions tardives, graves ou *érythrodermies vésiculo-œdémateuses*.

II. — L'étude de ces accidents éruptifs fait ressortir tout à la fois le polymorphisme des manifestations cliniques et la complexité des processus biologiques.

III. — Les accidents précoces apparaissant tout au début d'une série, après une dose minima (0,15, 0,30) et disparaissant par la continuation du traitement, excluent à priori l'idée d'une intoxication.

Les théories de la sensibilité et du biotropisme reconnaissent chacune une part de vérité dans les « *Erythèmes du neuvième jour* », mais aucune, prise isolément, n'arrive à expliquer les phénomènes aussi complexes.

Les sujets atteints de ces accidents précoces sont, en même temps, des *intolérants et des infectés*, et on ne saurait nier l'intrication habituelle entre les phénomènes de sen-

sibilité et d'infection, ayant un caractère nettement allergique.

IV. — La thérapeutique préventive et curative de ces accidents s'inspire des phénomènes de sensibilité et de biotropisme. Il est prudent de laisser disparaître les phénomènes généraux et cutanés pour reprendre le traitement à doses normales, car la reprise intempestive de la cure pourrait provoquer des érythrodermies très graves.

Il est, au contraire, une faute lourde, de vouloir pêcher par défaut jusqu'à proscrire le médicament d'une activité remarquable et d'abandonner ainsi les malades aux ravages d'une syphilis en pleine évolution.

BIBLIOGRAPHIE

- BLUM (Paul). — De l'érythème infectieux du neuvième jour. Forme érythémato-purpurique. (Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphil., 13 juin 1929, p. 558).
- BOUTELIER (A.). — Les accidents cutanés des arsénobenzènes (Thèse de Paris, 1920, librairie Arnette).
- BULLIARD. — Erythème scarlatiniforme récidivant consécutif aux injections de Néosalvarsan (*Annales de Dermat. et Syphilographie*, 1913).
- CHANTRIOT (P.). — Maladie du sérum; choc vaccinal et biotropisme (*Presse médicale*, 18 nov. 1931).
- CUILLERET. — Allergie et accidents chimiothérapiques. (Thèse de Lyon, 1931).
- DANYSZ. — Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques (C.R. Acad. des Sciences 1916, p. 246).
- Les causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les éviter (C.R. de l'Acad. des Sciences, 1916, p. 535).
- Les propriétés physico-chimiques des arsénobenzènes, leur transformation dans l'organisme. (*Annales des Instituts Pasteur*, 1917, p. 114).
- DEBON (A.J.). — Contribution à l'étude des accidents cutanés de l'arsénothérapie (Thèse Paris, 1920).
- EMERY et MORIN. — Arsénobenzènes et anaphylaxie. (*Paris Médical*, janv. 1920, p. 81).
- GARNIER. — Les érythèmes des arsénobenzols (éruptions érythéma-teuses survenant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzols). (Thèse Paris, 1929).
- GATE (J.), THIERS et CUEILLERET. — Sur le rôle de la sensibilisation dans les accidents de l'arsénothérapie (C.R. Société de Biologie, t. CIV, n° 11, 16 avril 1931, pp. 1.031-1.033).
- GOUGEROT, BURNIER et COHEN. — Erythrodermie arsénicale de la face, après intradermo-réaction arsenicale au bras. (Soc. Dermatol. et de Syph., 9 juin 1932).

- LAVERGNE (V. de). — Allergie et anergie en clinique, G. Doin, Paris, 1931.
- LEREDDE. — Accidents du salvarsan. Mécanisme et Prophylaxie. (*Journal des Praticiens*, 1914, p. 481).
- LES FICHIERS DU « MONDE MÉDICAL ». — Office international de documentation médico-chirurgicale, 42, rue du Docteur-Blanche, Paris, (16°).
- LÉVY (G.) et JUSTER. — Crises nitritoïdes et troubles endocriniens (Soc. Franç. de Derm. et Syph., 6 juillet 1922, p. 286).
- MAIGRON (M.-L.-M.). — Contribution à l'étude des érythèmes arsenicaux du neuvième jour. Thèse Paris, 1926.
- MARGAROT (J.). — Les accidents cutanés des traitements antisypilitiques (Rapport au V^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de la langue française. Lyon, 19-21 juillet 1934).
- MASSOT (H.). de Rennes. — Difficultés d'interprétation de certains accidents de l'arsénothérapie (Soc. de Dermatol et Syph. 9 novembre 1933, p. 1461).
- MILIAN (G.). — Arsénobenzol, Erythèmes et Rubéoles (*Paris-Médical*, juillet 1917).
- Les Erythèmes arsénicaux du neuvième jour. (Soc. méd. des Hôp., 12 décem. 1919, p. 1.055).
- Les Erythèmes arsenicaux du neuvième jour. (*Revue de Médecine*, 1920, p. 222).
- MILIAN et LAFOURCADE. — Erythème du neuvième jour provoqué par le Tréparsol per os (Soc. franç. de Dermatol. et Syph., 9 juillet 1925, p. 351).
- MILIAN (G.). — Erythème du neuvième jour au cours d'un traitement par les injections intraveineuses de 914 (Soc. franç. de Dermatol. et de Syph., 8 juillet 1926, p. 465).
- Les éruptions médicamenteuses (*Bruxelles-médical*, n° 52, 24 oct. 1926. Texte de communication au III^e Congrès des Dermatol. et Syph. de la langue française à Bruxelles, juillet 1926).
- Le Biotropisme, Baillière, Paris, 1929).
- Les érythèmes interthérapeutiques du neuvième jour (Bull. de l'Acad. de Médecine. séance du 23 mai 1933, n° 20, t.cix).
- RAVAUT et WEISSENBACH. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol (*Gazette des Hôp.*, 1911, p. 255).
- RAVAUT. — Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant brusquement de 3 à 5 jours, après la seconde injection de « 606 ». Leur rapport avec l'anphylaxie. (*Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*. Séance du 17 novembre 1911).
- RAVAUT. — Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées (*Rapport au II^e Congrès des Dermatologistes et*

- des Syphiligraphes de langue française*. Strasbourg, 1923).
- RAYNAUD (M.), MONTPELLIER (J.) et LACROIX (A.). — Au sujet de deux cas d'érythrodermie desquamative généralisée post-arsénobenzoline (*Soc. Franç. de Dermatol. et de Syph.*, 14 juin 1923, p. 316).
- SCHIFF et SILVESTRE. — Un cas d'érythème post-salvarsanique à type de scarlatine. *Annales des Maladies vénériennes*, fév. 1921.
- SCHIFF (M.P.). — La genèse des érythèmes salvarsaniques. (*Annales des Maladies vénériennes*, n° 5, mai 1921).
- SPILLMAN. — Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées. (*Rapport au II^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française*, Strasbourg 1923).
- THIBIERGE (G.). — Deux cas d'accidents graves avec éruptions cutanées survenues à la suite de la deuxième injection d'une faible dose de salvarsan. (*Bull. et Mémoires de la Soc. médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 24 novembre 1911*).
- TZANCK. — Erythrodermie arsénobenzolique. Intoxication, biotropisme ou intolérance. *Soc. de Derm. et de Syph.*, 8 mai 1930, p. 579.
- TZANCK et SIDI (Ed.). — Erythrodermie, intolérance cutanée. Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie. *Bull. de Derm. et Syph.*, 9 février 1933, p. 269.
- TZANCK. — Intoxication et intolérance. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, janvier 1930.
- TZANCK. — De l'allergie ou dix sens différents attribués à un seul terme. *Presse Médicale*, mars 1933.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

« Contribution à l'étude
des Erythèmes arsénicaux
du 9^e jour »

par M. DAO TUAN KIET

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 21 novembre 1935,
Le Professeur,
MARGAROT.

Vu :

Montpellier, le 22 novembre 1935,

Le Doyen,
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 26 novembre 1935,

Le Recteur,
TAILLIART.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
Rue Jardin-Martel

